Münster i/W. 1934. No 37 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Die Wirkung von Leberpräparaten auf die Zellatmung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Clemens Brügge
Zahnarzt
aus Gelsenkirchen

1934

Druckausführung Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Die Wirkung von Leberpräparaten auf die Zellatmung.

Die Verwendung von Leberpräparaten als Ersatz für die schwer durchzuführende lang dauernde Diätbehandlung hat mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß die Brauchbarkeit rein empirisch durch die therapeutische Wirkung auf Kranke mit perniziöser Anaemie erschlossen werden muß. Das bedeutet zugleich eine fast unüberwindliche Schwierigkeit bei der Suche nach dem chemischen Stoff, dem die antianaemische Wirkung zugeschrieben werden muß. Man hat daher versucht, die verschiedenen bei der klinischen Anwendung wirksamen Präparate in anderer Weise zu vergleichen. Wie alle Organpräparate haben auch die verschiedenen brauchbaren Leberpräparate eine Reihe von pharmakologischen Wirkungen, die z. T. im biologischen Testverfahren an überlebenden Organen geprüft werden können, z. T. auch in bestimmten Wirkungen am gesunden Organismus zum Ausdruck kommen. Der Vergleich verschiedener antianaemisch wirksamer Präparate konnte dann möglicherweise irgendeine biologische Reaktion erkennen lassen, deren Vorhandensein als Indikator für die klinische Brauchbarkeit gelten konnte, falls sie nämlich mit der Stärke der antianaemischen Wirkung parallel ging.

Bei der Suche nach solchen biologischen Testmethoden hatte sich zunächst ergeben, daß die meisten Leberpräparate Stoffe enthalten, wie sie in fast allen Organpräparaten in wechselnder Zusammensetzung und Menge vorhanden sind. Sie gehören der Gruppe des Cholin, des Histamin und anderer histaminähnlicher Substanzen unbekannter chemischer Natur und schließlich der Gruppe des Adenesins an. Diese durch klare pharmakologische Wirkungen an den meisten überlebenden Präparaten gekennzeichneten Substanzen, die im übrigen nebeneinander nur schwer quantitativ zu bestimmen sind, finden sich in

Leberpräparaten gleicher Wirksamkeit in wechselnder Zusammensetzung. So enthält beispielsweise Hepatopson, Hepatrat neben Cholin ziemlich viel Adenosin, während Campolon vorwiegend histaminartige Substanzen neben Cholin enthält. [1]) Die biologischen Wirkungen dieser Substanzen kommen also nicht für die Standardisierung in Betracht.

Auch der Versuch andere Wirkungen am gesunden Organismus, wie etwa die Blutzuckerveränderung oder die Wirkung auf bestimmte Zellformen im Blute als Testmethoden zu verwenden, scheiterte daran, daß sie nicht mit der antianaemischen Wirkung parallel gehen.

Nun ist bekanntlich die Art, wie die Heilwirkung der Leberpräparate bei der Anaemie zustande kommt, — entsprechend den verschiedenen Vorstellungen vom Wesen der parniziösen Anaemie — noch völlig im Unklaren. Nur wenig spricht dafür, daß es sich bei dieser Therapie um die Unschädlichmachung von Giftstoffen handelt. Die am meisten gesicherte Folge der Leberpräparatwirkung ist die Einwirkung auf das Knochenmark; und gerade die Verbesserung des Heilerfolges durch die Kombination mit Eisen oder Kupfer spricht dafür, daß die antianaemischen Stoffe der Leberpräparate in irgend einer Weise in die Blutbildung und in bestimmte Stoffwechselvorgänge eingreifen. Wissen wir doch, daß gerade auch die blutbildenden Arsen- und Eisenpräparate die Oxdationsvorgänge stark beeinflussen. Daraus ergab sich die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung. Es sollte geprüft werden, ob wirksame Leberpräparate in gesetzmäßiger Weise auf den Sauerstoffverbrauch im Blut einwirken. Es war natürlich notwendig, die Verdünnung so stark zu wählen, daß die zugesetzten Stoffe nicht als Brennmaterial in Betracht kamen. Im Einzelnen war die Versuchsanordnung, die der von Warburg ausgearbeiteten entspricht, folgende:

Es standen 12 Barcroft-Warburg-Manometer zur Verfügung. Weiter je 12 Atmungsgläser mit oder ohne angeschmolzenem Ansatz. Der Gesamtinhalt schwankte zwischen 16,5 und 20 ccm. Als Temperatur des mit Rührung versehenen Wasserbades, in das ein sich automatisch ausschaltender Sieder versenkt war, wurde zwischen 29,5° und 30,5° gewählt und auf 1/100° konstant

---

[1]) K. Zipf: Pharmakologische Grundlagen der Lebertherapie, Fortschritte der Medizin, Jahrg. 51, 1933, Nr. 18.

gehalten. Alle Messungen waren doppelt angesetzt. Die Uebereinstimmung entsprach den Warburg'schen Angaben. Es wurde in Luft geatmet. Das Blut, entweder Rinder- oder Hundeblut, wurde 3 — 4 mal in physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, nachdem es vorher defibriniert worden war. Die Vorbehandlung geschah bei Zimmertemperatur. Der Nullversuch wurde mit 3 ccm Blutbrei und 2 ccm Tyrode angesetzt. Bei den Zusatzversuchen mit Laktat wurde bei dem Kontrollversuch zu je 3 ccm Blut 1 ccm Tyrode und 1 ccm einer 1%igen Lösung von Natrium-Laktat zugesetzt, dann statt Tyrode 1 ccm Lebermittel in ansteigenden Konzentrationen. Jedem Atmungsgläschen wurden 2 Glasperlen zugesetzt. Es mußte von den Handelslösungen ausgegangen werden. Die Konzentrationen berechneten sich wie folgt: 1 Ampulle = 1 ccm auf 100 = 1 : 100 = 1.10^{-2}. Jeder Versuchsansatz von 5 ccm enthielt 1 ccm der Verdünnung.

Untersucht wurden:

Campolon (Bayer)
Heprakton (Merck)
Hepatopson (Promonta)
Hepatrat (Nordmark).

Die Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

I. Campolon.

Tabelle 1a.

Ohne Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.	O_2 % vom Kontrollversuch
Kontrollversuch	77	100
2.10^{-6}	116	151
2.10^{-5}	120	156
2.10^{-4}	121	157
2.10^{-3}	130	169

Tabelle 1b.

Mit Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.		O_2 % vom Kontrollversuch	
Nullversuch	47	48	—	—
Kontrollversuch	100	96	100	100
2.10^{-6}	122	97	122	101
2.10^{-5}	130	108	130	113
2.10^{-4}	135	120	135	125
2.10^{-3}	139	134	139	140

In beiden Versuchsanordnungen wird der Sauerstoffverbrauch gesteigert und zwar hochgradiger ohne Laktatzusatz. Die Stärke der Wirkung wächst zwar mit der Konzentration geht ihr aber nicht parallel. Selbst bei der stärksten Verdünnung sind die Steigerungen noch deutlich.

II. Heprakton.

Tabelle 2a.

Ohne Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.	O_2 % vom Kontrollversuch
Kontrollversuch	41	100
2.10^{-6}	63	154
2.10^{-5}	67	163
2.10^{-4}	73	178
2.10^{-3}	80	195

Tabelle 2b.

Mit Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.		O_2 % vom Kontrollversuch	
Nullversuch	37	70	—	—
Kontrollversuch	72	90	100	100
2.10^{-6}	92	118	128	131
2.10^{-5}	93	122	129	135
2.10^{-4}	112	124	156	138
2.10^{-3}	119	135	164	150

Das Heprakton steigert in den gleichen Verdünnungen wie beim Campolon den Sauerstoffverbrauch noch erheblich stärker; auch hier bewirkt der Laktatzusatz eher eine Abschwächung der Oxydationssteigerung.

III. Hepatopson.

Tabelle 3 a.

Ohne Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.	O_2 % vom Kontrollversuch
Kontrollversuch	33	100
2.10^{-6}	49	149
2.10^{-5}	59	179
2.10^{-4}	89	270
2.10^{-3}	99	300

Tabelle 3 b.

Mit Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.		O_2 % vom Kontrollversuch	
Nullversuch	39	41	—	—
Kontrollversuch	74	80	100	100
2.10^{-6}	73	80	99	100
2.10^{-5}	73	82	99	102
2.10^{-4}	84	99	114	124
2.10^{-3}	90	114	122	143

Bei Hepatopson ist die Hemmung der oxydationsfördernden Wirkung durch den Laktatzusatz besonders ausgesprochen, wie die Tabelle 3 b zeigt. Erst in den hohen Konzentrationen von 10^{-4} ist der Sauerstoffverbrauch gesteigert, während ohne Laktatzusatz schon bei 10^{-6} eine 50%ige Steigerung vorliegt. Ohne Laktatzusatz geht die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei steigenden Konzentrationen enorm in die Höhe, sodaß sich hier ein ganz anderes Wirkungsbild ergibt, wie bei den ersten Präparaten.

IV. Hepatrat.

Tabelle 4a.

Ohne Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.	O_2 % vom Kontrollversuch
Kontrollversuch	59	100
2.10^{-6}	61	103
2.10^{-5}	76	129
2.10^{-4}	76	129
2.10^{-3}	76	129

Tabelle 4b.

Mit Laktatzusatz $^1/_2$

Versuchsanordnung	ccm O_2-Verbrauch pro Std.		O_2 % vom Kontrollversuch	
Nullversuch	54	56	—	—
Kontrollversuch	89	85	100	100
2.10^{-6}	92	87	103	103
2.10^{-5}	93	85	104	100
2.10^{-4}	92	90	103	106
2.10^{-3}	100	99	112	117

Wie die beiden Tabellen zeigen, ist die Oxydationssteigerung durch Hepatrat am geringsten ausgeprägt; bei Laktatzusatz fehlt sie fast ganz, und ohne Laktatzusatz liegt selbst der Höchstwert unter der Oxydationssteigerung durch die anderen Präparate.

Besprechung der Ergebnisse.

Es ist sehr schwer die antianaemischen Wirkungen der verschiedenen Handelspräparate zahlenmäßig zu vergleichen. Sicher ist Hepatrat gut wirksam und die oxydationssteigernde Wirkung ist ganz gering. Dazu kommt, daß bei den anderen Präparaten die Konzentrationsabhängigkeit und die Stärke der Oxydationssteigerungen ganz verschieden ist. So steigt die Wirkung der Konzentration von 10^{-6} bis 10^{-3} bei Campolon um 18 %, bei Heprakton um 41 %, bei Hepatopson um 151 %. Aus alldem ergibt sich die Unmöglichkeit die Oxydationssteigerung parallel zu setzen mit der klinischen Brauchbarkeit der Präparate. Immerhin ist durch die Untersuchungen der Nachweis gebracht, daß die Leberpräparate neben ihren anderen pharmakologischen Wirkungen in beträchtlichem Ausmaß den oxydativen Zellstoffwechsel anregen.

Lebenslauf.

Bin am 18. 7. 1907 in Gelsenkirchen als Sohn des Betriebsführers Gustav Brügge geboren. Nach meinem Abitur am Gymnasium in Herne im September 1928 studierte ich in Bonn, Graz und Münster Zahnmedizin. Im Sommer 1931 bestand ich in Bonn mein zahnmedizinisches Physikum und im Juli 1933 in Münster mein zahnmedizinisches Staatsexamen.

Clemens Brügge.